

Progettazione e sintesi di inibitori del recettore dendritico DC-SIGN

Sara Sattin, Gabriele Timpano, Donatella Invernizzi, Silvia Mari, Anna Bernardi

Università di Milano, Dipartimento di Chimica Organica e Industriale,

via Venezian 21, 20133, Milano

Abstract

Il recettore delle cellule dendritiche DC-SIGN (Dendritic Cell Specific ICAM-3 Grabbing Nonintegrin) riconosce proteine altamente mannosilate o fucosilate alla superficie di molti agenti patogeni, come virus, funghi, batteri e parassiti. Almeno per alcuni di questi agenti, tra cui HIV, l'interazione con DC-SIGN sembra costituire un passaggio importante nella fase di infezione. Di conseguenza questa lectina è considerata un target interessante per la scoperta di nuovi farmaci antivirali [1].

L'inibizione di DC-SIGN è stata realizzata con sistemi multivalenti. In particolare è stato dimostrato che polimeri dendrimerici polimannosilati sono inibitori nanomolari dell'infezione mediata da DC-SIGN da parte di modelli del virus Ebola [2,3]. Un problema importante da risolvere è però la stabilità metabolica di queste strutture: esse infatti in vivo possono essere riconosciute e degradate dalle mannosidasi. Un approccio utile per migliorare la resistenza agli enzimi idrolitici prevede di utilizzare, in luogo di carboidrati, dei loro mimici capaci di interagire col recettore, ma stabili alle glicosidasi.

In questo poster, descriveremo i nostri progressi nella sintesi di mimici di oligosaccaridi sia mannosilati che fucosilati progettati come potenziali inibitori monovalenti di DC-SIGN e gli studi preliminari che dimostrano la loro interazione con il recettore.

Verranno inoltre illustrati i risultati preliminari relativi alla sintesi e caratterizzazione biologica di derivati polivalenti ottenuti in collaborazione con il gruppo del Dr. Javier Rojo presso il CSIC di Siviglia.

Riferimenti

1. van Kooyk, Y. *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, **2003**, 3, 697-709.
2. Lasala, F.; Arce, E.; Otero, J. R.; Rojo, J.; Delgado, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47(12), 3970.
3. Rojo, J.; Delgado, R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, 54(3), 579.